

# Papel do Transplante Hepático no Tratamento do Colangiocarcinoma

Dissertação | Revisão Bibliográfica

**Rui Manuel Henriques Valente Marques de Sousa**

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2016/2017

# Papel do Transplante Hepático no Tratamento do Colangiocarcinoma

**Autor:** Rui Manuel Henriques Valente Marques de Sousa, Estudante do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Correspondência: ruivmsousa@gmail.com

**Orientadora:** Mestre Donzília da Conceição Sousa da Silva, Assistente Graduada da Unidade Hépto-biliar e Pancreática do Centro Hospitalar Universitário do Porto, Assistente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

## **Agradecimentos**

Quero expressar a minha enorme gratidão à Dra. Donzília Silva, primeiramente por ter aceitado orientar a minha tese de Mestrado, mas principalmente por todo o seu apoio ao longo da construção desta dissertação.

À minha família, principalmente aos meus pais e ao meu irmão, por sempre terem cultivado em mim o gosto e curiosidade pela área da Medicina e por todo o seu contributo na minha formação enquanto pessoa ao longo de todos os anos da minha vida.

Aos meus amigos, pelo incondicional apoio, incomparável partilha de vivências e constante aprendizagem mútua ao longo dos últimos seis anos.

Por fim, um agradecimento especial à Tuna Académica de Biomédicas, por todo o seu imensurável contributo na minha formação pessoal e profissional ao longo dos meus seis anos de faculdade e por ter sido o reflexo de que uma vida académica preenchida com as mais variadas experiências pode coexistir em perfeita harmonia e sinergia com o curso de Medicina.

# Índice

Agradecimentos .....	II
Resumo .....	1
Abstract.....	2
Lista de abreviaturas .....	3
Introdução .....	4
Métodos .....	4
Definição e classificação .....	5
Epidemiologia.....	7
Etiologia e fatores de risco .....	7
Fisiopatologia .....	8
Manifestações clínicas.....	9
Diagnóstico .....	10
Estadiamento .....	11
Tratamento.....	12
Transplante hepático.....	13
Estudos primordiais – pré-protocolo da <i>Mayo Clinic</i> .....	14
Ponto de Viragem – Protocolo da <i>Mayo Clinic</i> .....	15
Experiência nos EUA – além da <i>Mayo Clinic</i> .....	19
Experiência na Europa .....	21
Experiência no Oriente .....	23
Realidade atual.....	24
Critérios e abordagem atuais.....	25
Conclusão .....	28
Referências Bibliográficas.....	29

## Resumo

O colangiocarcinoma é uma neoplasia maligna com origem nas células epiteliais dos canais biliares. A maioria dos doentes apresenta, à data do diagnóstico, neoplasia irresssecável, compreendendo, habitualmente, uma esperança de vida menor que 12 meses e uma taxa de sobrevivência, aos 5 anos, de cerca de 5-10%. O prognóstico dos doentes com doença irresssecável é mau, continuando a cirurgia a ser a única opção terapêutica com possibilidade de cura. A exérese completa com margens negativas constitui o principal objetivo terapêutico, representando a recorrência local a forma mais comum de reapresentação da patologia. A quimio e a radioterapia têm também, obviamente, os seus papéis no tratamento desta condição, com diferentes níveis de eficácia.

Nos últimos anos, muitos progressos têm sido realizados no sentido de adequar os diferentes tratamentos às várias situações, apresentando-se o transplante hepático como um dos tratamentos que tem gerado mais controvérsia pela sua dúbia eficácia e aplicabilidade. Nos últimos anos, depois dum trabalho pioneiro da *Mayo Clinic*, que se expandiu a outros centros, o transplante hepático no colangiocarcinoma hilar após terapêutica neoadjuvante é já uma realidade. Pelo contrário, os resultados do transplante hepático no colangiocarcinoma intra-hepático são decepcionantes e carecem de mais investigação.

Deste modo, tendo em consideração a elevada ineficácia curativa dos tratamentos atuais para o colangiocarcinoma irresssecável, a controvérsia e, simultaneamente, a pertinência da opção pelo transplante hepático, a presente dissertação pretende explorar toda a realidade que circunda esta modalidade terapêutica expondo primeiramente uma breve apresentação do colangiocarcinoma seguida de uma evolução temporal e espacialmente contextualizada da utilização e pertinência deste tratamento.

Através da base de dados MEDLINE - PubMed e referências bibliográficas de artigos analisados foi realizada uma revisão da informação de diversos estudos e artigos científicos publicados entre 2000 e 2016 procurando, deste modo, conjugar e sumarizar as informações mais atuais e relevantes relacionadas com esta temática.

**Palavras-chave:** colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hilar, colangiocarcinoma intra-hepático, transplante hepático, terapêutica neoadjuvante, quimioterapia, radioterapia, recorrência, taxa de sobrevivência.

# Abstract

Cholangiocarcinoma is a malignant cancer arising from the epithelial cells of the biliary tract. Most patients present with nonresectable disease, usually comprising a median survival of less than 12 months and a 5-year survival rate of 5-10%. The prognosis of patients with nonresectable disease is poor and surgery remains the only curative option. Complete resection with negative margins is the main therapeutic goal, with local recurrence representing the most common relapsing form of the disease. Chemo and radiotherapy also have their roles in treating this condition with different levels of effectiveness.

In the past years, many advances have been made owing to adapt the different treatments to the various situations, being liver transplantation one of the treatments with most controversy due to its dubious effectiveness and applicability. In recent years, after a pioneering protocol by the Mayo Clinic, which later expanded to other centers, liver transplantation in hilar cholangiocarcinoma after neoadjuvant therapy is already a factual reality. On the other hand, the results of liver transplantation in intrahepatic cholangiocarcinoma are disappointing and further investigation is in need.

Thus, taking into account the high curative ineffectiveness of current treatments for nonresectable cholangiocarcinoma, the controversy and, at the same time, the relevance of treatment with liver transplantation, the present dissertation intends to explore the reality that surrounds this therapeutic option, firstly exposing a brief presentation of cholangiocarcinoma itself followed by a temporal and spatially contextualized evolution of its use and relevance.

Through the MEDLINE - PubMed database and bibliographic references of analyzed articles, a review of the information from several studies and scientific articles published between 2000 and 2016 was carried out to combine and summarize the most current and relevant information related to this subject.

**Key-words:** cholangiocarcinoma, hilar cholangiocarcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, liver transplantation, neoadjuvant therapy, chemotherapy, radiotherapy, recurrence, survival rate.

## Lista de abreviaturas

**ARN** – Ácido ribonucleico

**BAAF** – Biópsia aspirativa por agulha fina

**CA 19-9** – *Carbohydrate antigen 19-9*

**CCA** – Colangiocarcinoma

**CCA-EH** – Colangiocarcinoma extra-hepático

**CCA-IH** – Colangiocarcinoma intra-hepático

**CEA** – *Carcinoembryonic antigen*

**CEP** – Colangite esclerosante primária

**CHC** – Carcinoma hepatocelular

**CHC-CCA** – Hepatocolangiocarcinoma

**CHC-CCA-IH** – Hepatocolangiocarcinoma intra-hepático

**CPRE** – Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

**CPRM** – Colangiopancreatografia por ressonância magnética

**CPT** – Colangiografia percutânea trans-hepática

**E-AHPBA** – European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association

**EUA** – Estados Unidos da América

**IL** – Interleucina

**iNOS** – sintetase do óxido nítrico induzível

**MELD** – *Model for End-stage Liver Disease*

**OPTN** – *Organ Procurement and Transplantation Network*

**QSD** – Quadrante superior direito

**QT** – Quimioterapia

**QRT** – Químio-radioterapia

**RT** – Radioterapia

**TH** – Transplante hepático

**THDV** – Transplante hepático com dador vivo

**THO** – Transplante hepático orto-tópico

**UNOS** – *United Network of Organ Sharing*

**VHC** – Vírus da hepatite C

**5-FU** – 5-fluoruracilo

## **Introdução**

O colangiocarcinoma é uma neoplasia maligna que comporta um impacto cada vez mais importante na sociedade atual. Considerado por muitos como incurável, diagnosticado já em fase avançada na maioria dos casos e com opções terapêuticas de eficácia limitada, o colangiocarcinoma encerra em si uma abordagem terapêutica de difícil gestão.

A sua classificação como intra e extra-hepático, presença de doença disseminada, invasão local e/ou ganglionar são alguns dos mais importantes fatores a ter em consideração para uma correta abordagem inicial. A emergência de novas opções e combinações terapêuticas veio revolucionar a abordagem desta enfermidade, proporcionando novas alternativas e abrindo novos horizontes no campo da investigação científica, constituindo a aplicação do transplante hepático no colangiocarcinoma um exemplo atual e comprovativo destes mesmos factos.

Esta dissertação pretende explorar toda a realidade que circunda esta modalidade terapêutica expondo primeiramente uma breve apresentação do colangiocarcinoma seguida de uma evolução temporal e espacialmente contextualizada da utilização e pertinência deste tratamento.

## **Métodos**

A elaboração deste artigo de revisão conta com um levantamento de vários artigos científicos, relacionados com a temática, da base de dados MEDLINE – PubMed. A recolha de informação foi realizada entre os meses de setembro de 2016 e abril de 2017, tendo incluído as seguintes palavras-chave: colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hilar, colangiocarcinoma intra-hepático, transplante hepático, terapêutica neoadjuvante, quimioterapia, radioterapia, recorrência, taxa de sobrevivência.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme a pertinência do seu conteúdo para a presente dissertação.

Foram maioritariamente utilizados artigos escritos em inglês, publicados entre 2000 e 2016. A pesquisa incluiu também artigos presentes nas referências bibliográficas de artigos primeiramente analisados.



## Definição e classificação

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna incomum que deriva das células epiteliais das vias biliares, podendo derivar de qualquer porção ao longo da árvore biliar intra ou extra-hepática. Os doentes exibem tipicamente doença em estádios avançados à apresentação e as taxas de cura são baixas, mesmo com terapêutica agressiva [1].

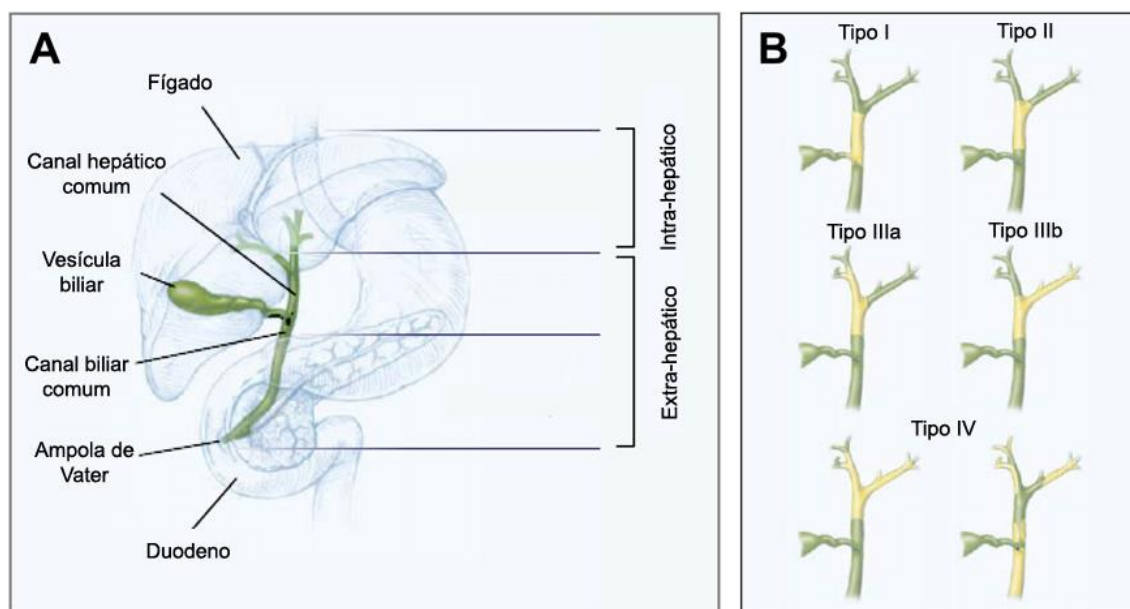
Do ponto de vista anatômico, o CCA é classificado como intra-hepático (CCA-IH) ou extra-hepático (CCA-EH), sendo este último dividido em proximal (peri-hilar), médio e distal, conforme a localização da neoplasia dentro da árvore biliar extra-hepática [2] (Fig.1A).

Os CCA peri-hilares (tumores de Klatskin) são comumente classificados segundo a classificação de Bismuth-Corlette [3] (Tabela 1 [4]). Esta forma de CCA apresenta-se caracteristicamente com sinais de obstrução vascular e ductal. Sépsis das vias biliares, falência hepática e/ou caquexia e má nutrição são as causas mais importantes de morte associadas a estes tumores. O CCA-IH surge habitualmente como uma lesão hepática que é largamente confundida com um tumor metastático. Estes tumores normalmente progridem de modo insidioso, sendo difíceis de diagnosticar e possuindo um mau prognóstico. [4, 5]

O tipo extra-hepático, incluindo neoplasias envolvendo a confluência dos canais hepáticos direito e esquerdo, corresponde a 80-90% e os intra-hepáticos a 5-10% de todos os CCA. As margens anatômicas para distinção dos CCA-IH e CCA-EH são os canais biliares de segunda ordem. Os CCA-EH podem ser subdivididos de acordo com a classificação de Bismuth em tipos I a IV. [6] (Fig. 1B)

Histologicamente, o adenocarcinoma é a forma patológica mais comum, compreendendo a 90% dos casos, incluindo outras formas histológicas como adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma do tipo intestinal, adenocarcinoma de células claras, adenocarcinoma de células em anel de sinete, carcinoma adenoscamoso, carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células. [7]

Tabela 1. Classificação Bismuth-Corlette para estruturas biliares	
<b>Tipo I</b>	Tumor atinge o canal hepático comum distal à confluência biliar
<b>Tipo II</b>	Tumor atinge a confluência biliar
<b>Tipo IIIa</b>	Tumor atinge a confluência biliar e o canal hepático direito
<b>Tipo IIIb</b>	Tumor atinge a confluência biliar e o canal hepático esquerdo
<b>Tipo IV</b>	Tumor atinge a confluência biliar e os canais hepáticos direito e esquerdo



**Figura 1.** Classificação anatômica do colangiocarcinoma. (A) Demonstração da classificação anatômica do colangiocarcinoma em intra-hepático e extra-hepático (CCA-EH incluindo as neoplasias hilares e do canal distal). (B) Ilustração da classificação do colangiocarcinoma hilar em tipos I a IV segundo a classificação de Bismuth. As áreas amarelas representam tumor e as áreas verdes via biliar normal.

(Modificado de: de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, *et al.* Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999; 341: 1369; Copyright 1999, Massachusetts Medical Society.)

## **Epidemiologia**

O CCA corresponde a menos de 2% de todas as neoplasias malignas humanas [8] sendo, no entanto, a segunda causa mais comum de malignidade hepática primária depois do carcinoma hepatocelular (CHC) e correspondendo a 10-15% de todas as neoplasias malignas hepáticas primárias. [9]

Mundialmente, a incidência de CCA varia de forma substancial com as taxas mais elevadas no Norte da Tailândia (> 80 por 100.000) e muito menores taxas no mundo Ocidental, como por exemplo no Canadá (0,3:100.000). [10] Nos EUA, a incidência registada de CCA é de 1-2 casos por 100.000 doentes possuindo estes, na sua maioria, mais de 65 anos de idade [1] e, apenas raramente, menos de 40. [9]

Mundialmente, a idade média de apresentação é de 50 anos [9], ocorrendo o pico de incidência na 7.<sup>a</sup> década de vida. A vasta maioria dos doentes com doença irresssecável morre entre os 6 meses a 1 ano após o diagnóstico [1, 11]. Na população em geral, 52 a 54% dos CCA são observados em homens.[12]

Na Europa Ocidental e EUA, a incidência e mortalidade têm aumentado ao longo das 4 últimas décadas. [13]

## **Etiologia e fatores de risco**

Na maioria dos doentes, o CCA desenvolve-se sem etiologia identificável; todavia, foram estabelecidos alguns fatores de risco. O mais comum é a colangite esclerosante primária (CEP). A prevalência de CCA em doentes com CEP varia entre 5 a 15%. [14]

A CEP é uma doença hepática colestática crónica idiopática que leva a uma destruição inflamatória progressiva e fibrose das vias biliares intra e extra-hepáticas e cirrose, representando um fator de risco major para CCA no mundo Ocidental. [15, 16] A verdadeira incidência de CCA em doentes com quadro de CEP varia entre 8-40%, dependendo do tipo de estudo [17, 18]. Na maioria dos doentes, os CCAs são diagnosticados nos primeiros 2,5 anos após diagnóstico de CEP; estudos prospetivos reportaram que 37% dos doentes que desenvolvem CCA o irão desenvolver no primeiro ano após diagnóstico de CEP. [14, 19]

Em 30-42% dos casos de CEP é encontrado incidentalmente um CCA na autópsia ou em explantes de doentes submetidos a transplante. [15, 19-21]

Doentes com cistos biliares congénitos têm também um maior risco de desenvolver CCA [22]. O risco de degeneração maligna é incomum em pacientes diagnosticados e tratados por cirurgia antes dos 20 anos. Doentes que não foram operados até esta idade têm 15-20% maior incidência de degeneração maligna. [23]

Foi demonstrado um risco acrescido de CCA em pacientes com infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) [24, 25], tendo sido detetado ARN do VHC no epitélio biliar do CCA ressecado. [26]. Um estudo prospetivo com 600 indivíduos infetados com VHC, no Japão, detetou uma incidência de 2,3% de CCA, bem superior à incidência da população geral. [27] Não está disponível informação relevante sobre a relação com a infeção pelo vírus da hepatite B. Adicionalmente, foi relatada uma associação entre CCA e abuso de álcool, obesidade, diabetes e tabagismo [28-30], apesar de ser necessária mais investigação. [31]

A infeção por parasitas hepáticos (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* and *Schistosomiasis japonica*) foi também associado a um maior risco de CCA [32-35]. Em zonas onde *Opisthorchis viverrini* é endémico, a prevalência ajustada para CCA para idade e género é tão alta como 14%. Pensa-se que estes parasitas colonizem a árvore biliar provocando inflamação crónica e predispondo a transformação neoplásica. [34]

Foram também reportadas taxas de incidência de CCA de 10% em doentes com litíase hepática.[36-38]

Outros fatores de risco identificados para CCA incluem litíase hepática secundária a infeção biliar crónica (especialmente prevalente no Japão e certas zonas do Sudeste Asiático), exposição a dioxinas, nitrosaminas dietéticas [1, 36], doença de Caroli, fibrose hepática congénita e cistos do colédoco, compreendendo estes três últimos um risco de 10-15% de desenvolvimento de CCA. [23, 39, 40]

## Fisiopatologia

Os fatores etiológicos supracitados criam um ambiente de inflamação crónica predispondo o epitélio biliar a transformação neoplásica. A inflamação crónica e a colestase foram descritas como estando associadas à carcinogénese no CCA; juntas, ambas as condições promovem 4 fenótipos major de neoplasia: (1) proliferação celular autónoma; (2) invasão/metastização; (3) fuga à senescência; e (4) evasão à apoptose [41, 42]. Uma variedade de alterações moleculares foi descrita nestes fenótipos carcinogénicos [41-44]. A inflamação crónica resulta na expressão de múltiplas

citocinas e quimiocinas pelos colangiócitos e células inflamatórias [41, 45]. Uma das citocinas chave na carcinogénese do CCA é a interleucina-6 (IL-6) [41, 46-48], que medeia a sobrevivência das células do CCA por *up-regulation* da potente proteína anti-apoptótica Mcl-1. [49-51] Os níveis celulares da proteína Mcl-1 são adicionalmente potenciados pela ativação do recetor do derivado do fator de crescimento induzido pelos ácidos biliares [52, 53], enquanto que a IL-6 medeia a evasão à senescência pela indução da telomerase. [54]

A indução citocínica da sintetase do óxido nítrico induzível (iNOS) nas células inflamatórias e epiteliais das vias biliares provoca ainda dano adicional. Foram observados níveis aumentados de expressão de iNOS em colangiócitos na CEP e CCA e níveis sérios elevados de nitratos em pacientes com infeção parasitária. [55] Este aumento de expressão resulta numa geração aumentada de óxido nítrico (NO) que inibe as proteínas de reparação do DNA e a apoptose por nitrosilação enzimática (exemplo, OGG1) e caspase-9, respetivamente. [55, 56]. Outras alterações moleculares adicionais resultam na ativação de fatores de crescimento e protooncogenes, assim como inibição de genes de supressão tumoral [41, 57]. Adicionalmente, foram ainda descritas alterações em genes codificantes de moléculas de adesão e fatores anti-angiogénicos, contribuindo para a invasão e a disseminação tumoral. [41, 57]

## Manifestações clínicas

A maioria dos casos de CCA permanece clinicamente silenciosa até estadios avançados, [7, 58] sendo alguns casos detetados incidentalmente a partir de testes de função hepática alterados ou ecografias realizadas por outros motivos. [59, 60]

Uma vez sintomáticos, a apresentação clínica dos doentes é determinada principalmente pela localização anatómica do tumor. A característica clínica predominante do CCA-EH é a obstrução biliar que resulta em icterícia indolor, presente inicialmente em 90% dos doentes [7, 58]; outras manifestações resultantes dessa mesma obstrução incluem: acolia, colúria e prurido [59, 60]. O CCA-IH apresenta-se, na maioria dos casos, como uma lesão intra-hepática que provoca dor abdominal no quadrante superior direito (QSD) e outros sintomas relacionados com a neoplasia, tais como caquexia, mal-estar [7] e perda ponderal [59, 60].

Dor no QSD, febre e calafrios são sugestivos de colangite (pouco comum sem tentativas de drenagem) presente em aproximadamente 10% dos doentes [7, 59, 60]

## Diagnóstico

Na investigação laboratorial, a fosfatase alcalina e a gama-glutamilttransferase estão frequentemente aumentadas e são observadas especificamente na presença de obstrução dos dois principais canais biliares intra-hepáticos ou do canal biliar comum.

A elevação sérica dos marcadores tumorais (CA 19-9 e CEA) fortalece a suspeita, apesar de nenhum deles isoladamente ser diagnóstico. [61]

A ecografia para identificação de CCA tem valor limitado [58]. Os achados incluem sinais inespecíficos em casos de CCA-EH e CCA hilar. Lesões tumorais de CCA-EH são invulgarmente identificadas por ecografia, [62, 63] enquanto que os CCA-IH são identificados como um nódulo intra-hepático inespecífico. Em geral, a sensibilidade e especificidade da ecografia é baixa e o estadiamento geralmente conta com outras modalidades imagiológicas [64, 65].

A tomografia computadorizada (TC) poderá ser útil no estadiamento, planeamento pré-operatório e avaliação de invasão vascular. Assim como na ecografia, lesões tumorais hilares são difíceis de visualizar por TC. [58]

Presentemente, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é a melhor modalidade imagiológica disponível para CCA.[58] Fornece informação sobre a extensão tumoral, anatomia biliar e pancreática e metástases intra-hepáticas. O CCA é observado como uma estrutura em hipossinal em T1. [66, 67]

A ecoendoscopia com biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF) tem ganho uma importância crescente no diagnóstico e estadiamento do CCA. Lesões hilares comportam uma localização difícil para o exame ecoendoscópico sem BAAF. A ecoendoscopia também providencia uma visualização do hilo, eixo celíaco e gânglios linfáticos para-aórticos para determinação de metastização local e à distância. [68]

A colangiografia é um dos exames mais importantes na avaliação do CCA [69, 70]. Permite um diagnóstico precoce e pode ajudar na avaliação da extensão biliar proximal e distal do tumor. A colangiografia pode ser efetuada por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), CPRM, ou colangiografia percutânea trans-hepática (CPT). A CPRM tem a vantagem de ser não-invasiva e a possibilidade de obtenção de informação adicional acerca de outras anomalias estruturais intra ou extra-hepáticas, enquanto que a CPRE e a CPT têm a vantagem de permitir a recolha de amostras do canal biliar para análise diagnóstica, assim como a possibilidade de aliviar a obstrução biliar por inserção de próteses. [58]

## Estadiamento

A compreensão dos padrões de disseminação do CCA é essencial para estadiamento e planejamento do tratamento. O CCA pode disseminar ao longo dos canais biliares, invadir o tecido vascular e perineural, infiltrar estruturas adjacentes, invadir nódulos linfáticos ou desenvolver metástases à distância. [71-73]

O CCA-IH e o CCA-EH são estadiados de formas diferentes. Um novo sistema de estadiamento para CCA-IH foi proposto por Nathan *et al.* [74] baseando-se no número de tumores, invasão vascular, estado dos nódulos linfáticos e presença de doença metastática. Para o CCA-EH, o objetivo do estadiamento é determinar a extensão local da doença uma vez que esta prediz a ressecabilidade e a extensão da resseção.

O sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), também conhecido como sistema TNM (Tabela 2 [75]), é baseado em informações patológicas úteis para a identificação do prognóstico do doente, apesar da pouca aplicabilidade para decisão de terapêutica cirúrgica. [74] Um outro sistema de estadiamento alternativo do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) incorpora fatores clínicos diretamente relacionados com a extensão local do tumor, incluindo a presença ou a ausência de invasão da veia porta ou de atrofia lobar. [11, 76, 77]

<b>Tabela 2.</b> Sistema atual de estadiamento para colangiocarcinoma pela <i>American Joint Commission on Cancer</i> (AJCC)			
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio III</b>	T1 ou T2	N1 ou N2	M0
<b>Estadio IVA</b>	T3	Qualquer N	M0
<b>Estadio IVB</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1
<b>Tis</b> – carcinoma <i>in situ</i> ; <b>T1</b> – tumor invade tecido conjuntivo subepitelial; <b>T2</b> – tumor invade tecido conjuntivo peri-fibromuscular; <b>T3</b> – tumor invade órgãos adjacentes.			
<b>N0</b> – sem nódulos linfáticos regionais metastizados; <b>N1</b> – metástase nos gânglios linfáticos do ligamento hépato-duodenal; <b>N2</b> – metástase nos gânglios linfáticos peri-pancreáticos, peri-duodenais, peri-portais, celíacos e/ou da artéria mesentérica superior.			
<b>M0</b> – sem metástases à distância; <b>M1</b> – metástases à distância.			

## Tratamento

A ressecção tumoral é a única cura potencial para CCA. A sobrevivência média dos doentes com doença irresssecável é de 6-12 meses [78]. Todos os pacientes com CCA-IH ressecável, CCA hilar e a maioria dos CCA-EH, necessitaram de hepatectomia parcial para aumentar a probabilidade de margens de ressecção negativas [79-81]. Recentemente, a embolização da veia porta tem sido uma valiosa medida pré-operatória quando se espera uma ressecção hepática extensa com baixo volume hepático remanescente subsequente [82]. É induzida uma hipertrofia compensatória do restante parênquima hepático ocluindo seletivamente o ramo principal da veia porta que irriga o lobo que será ressecado. Este procedimento aumentará o volume do fígado remanescente em 12-20% relativamente ao esperado, reduzindo a taxa de disfunção hepática pós-operatória. [83, 84]

Para a maioria dos doentes com CCA que não são candidatos a ressecção cirúrgica ou transplante, tem sido proposta a utilização de terapêutica fotodinâmica baseada na administração intravenosa de agentes fotossensíveis que se acumulam preferencialmente nas células malignas. [85-87]. A radioterapia (RT) (externa, intraluminal e braquiterapia) tem recentemente recebido atenção e diversos centros reportaram resultados positivos para o CCA peri-hilar [85, 86]. Em contexto paliativo, foram descritos benefícios ao nível da sobrevivência em doentes com neoplasia não metastizada. [88]

Relativamente à terapêutica farmacológica, o CCA é caracterizado por uma resistência marcada à quimioterapia (QT) comum. Diversos fármacos foram testados para CCA irresssecável com uma taxa de resposta parcial de 0-9% e uma sobrevivência média de 2-12 meses. O 5-fluoruracilo foi o fármaco mais comumente utilizado mas com os mesmos resultados desapontantes que os outros fármacos utilizados em mono terapia [89]. Diversos estudos, realizados em vários centros, testaram algumas terapêuticas farmacológicas combinadas, não tendo obtido resultados satisfatórios ou significativos. [90-95] De todos os estudos, o efeito desejado aparenta ser mais consistente com a combinação de capecitabina juntamente com oxaliplatina/cisplatina.

Relativamente à QT adjuvante, a escassez de informação torna impossível a utilização desta terapêutica após ressecção cirúrgica [96]. QT utilizando 5-FU e mitomicina C falharam em melhorar a sobrevivência dos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica, tal como observado num estudo de fase III [97]. Apesar da informação escassa, existem alguns estudos [96] que demonstram uma ligeira, mas



significativa, melhoria na sobrevivência para neoplasias distais da via biliar comum submetidas a ressecção cirúrgica com quimiorradioterapia (QRT) adjuvante [98].

## Transplante hepático

O CCA pode surgir como uma lesão intra-hepática, separada do hilo e dos ramos principais da árvore biliar, ou como um tumor obstrutivo envolvendo as vias extra-hepáticas e/ou as principais vias biliares intra-hepáticas. O melhor tratamento para o CCA-IH é a ressecção hepática, comportando o transplante hepático (TH), ao contrário do caso do CHC, um papel menos eficiente com uma mais rápida recorrência. [99]

O TH também não tem qualquer papel no tratamento do CCA peri-ductal limitado à via biliar extra-hepática abaixo da bifurcação do canal hepático comum; a ressecção cirúrgica é a melhor opção para estes tumores. Até há pouco tempo, a ressecção cirúrgica era o pilar indiscutível do tratamento para o CCA peri-ductal com origem no hilo do fígado. [100]

O papel do TH no tratamento do CCA é controverso e, pela sua alta taxa de recorrência descrita pela maioria dos autores, grande parte dos centros tinha inicialmente abandonado o CCA como indicação para TH [99, 101, 102]. Mais ainda, inicialmente, a utilização de TH nos doentes com CCA era apenas justificada pela falta de efetividade das outras opções terapêuticas e o seu mau prognóstico [103], constituindo um motivo adicional para o abandono desta modalidade como opção terapêutica. [104]

Todavia, foram registados alguns casos de sucesso [105] como, por exemplo, o transplante multivisceral abdominal para doentes selecionados [106]. Apesar destes resultados, doentes com CCA não apresentaram um benefício significativo em ser tratados por transplante multivisceral abdominal a não ser que o tumor primário estivesse confinado ao fígado e às vias biliares. [107]

Os resultados para TH antes de 2005 eram consistentemente desapontantes. A *Cincinnati Transplant Tumor Registry*, por exemplo, relatou uma alta taxa de recidiva tumoral (51%) com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de apenas 23%. [99]

À medida que protocolos de QRT adjuvante e neoadjuvante foram sendo desenvolvidos e investigados, o TH começou a ganhar força e a ser uma modalidade terapêutica com cada vez mais expectativa de sucesso no CCA.

Para uma melhor contextualização de toda a informação relativa a esta temática, torna-se pertinente uma organização espacial e temporal de toda a evolução desta inovadora modalidade terapêutica.

### **Estudos primordiais – pré-protocolo da *Mayo Clinic***

Entre o Outono de 1969 e maio de 1997, a *Cincinnati Transplant Tumor Registry* colecionou dados de vários centros de transplante de todo o mundo. Esta análise contemplou registos de doentes submetidos a TH para tratamento de CCA irressecável ou hepatocolangiocarcinoma (CHC-CCA), ou CCA/CHC-CCA encontrados incidentalmente durante transplante por outra indicação. Um total de 105 (51%) doentes teve recorrência de CCA após o transplante. O tempo médio entre o transplante e a recorrência foi de 9,7 meses e a média de tempo entre a recorrência e a morte foi de 2 meses. 85% das recorrências ocorreram nos primeiros 2 anos após o transplante. 49 (47%) das 105 recorrências ocorreram no fígado, 32 (30%) nos pulmões e 23 (22%) no abdómen. A sobrevivência projetada aos 1, 2 e 5 anos para este estudo foi de 72, 48 e 23%, revelando que, infelizmente, apesar de todas as hipotéticas vantagens, foram reportadas taxas de sobrevivência pouco significativas. [99]

Em 1991, ainda na *Cincinnati Transplant Tumor Registry*, Penn I estudou os resultados a longo prazo do tratamento de neoplasias primárias e metastáticas do fígado com TH, tendo analisado retrospectivamente 637 doentes. Dos 109 avaliados com CCA, registaram-se 44% recorrências e sobrevivências aos 2 e 5 anos de 30% e 17%, respetivamente, [108] revelando, uma vez mais, desapontantes resultados do TH no tratamento do CCA.

Dos 2727 THs realizados no *Dumont-University of California at Los Angeles Transplant Centre* em Los Angeles entre fevereiro de 1984 e janeiro de 2000 e dos THs realizados no *Cedars Sinai Hepatobiliary Institute* (Los Angeles) entre setembro de 1995 e janeiro de 2000, Mitsugi Shimoda *et al* identificaram e incluíram todos os doentes com CCA num estudo que revelou uma sobrevivência livre de doença aos 3 anos atingida em aproximadamente 30% dos doentes. Apesar destes desapontantes resultados, obtiveram-se resultados estatisticamente significativos quanto à relação entre a ausência de invasão contígua de órgão, pequeno tamanho tumoral, foco tumoral único e o tratamento por TH. [109]

## **Ponto de Viragem – Protocolo da *Mayo Clinic***

Em tempos, pensou-se que o TH orto-tópico (THO) seria a intervenção ideal para o CCA. O TH facilmente atinge uma margem livre de tumor no fígado, cumpre com êxito uma resseção radical e, ao mesmo tempo, trata a CEP subjacente quando presente. Todavia, o tratamento isolado com TH encerra em si uma alta taxa de recorrência e uma baixa sobrevivência. [99, 108, 109] 84% das recorrências foram detetadas nos primeiros 2 anos, ocorrendo 47% nos enxertos alogénicos hepáticos e 30% nos pulmões. O CCA detetado incidentalmente não se comportou de forma mais benigna que outros tumores e a terapêutica adjuvante não foi associada a um aumento da sobrevivência. Vários estudos adicionais multicêntricos corroboraram estas constatações. [106, 110-113]

Apesar dos desapontantes resultados do tratamento isolado com TH, alguns doentes com tumores favoráveis – margens negativas e ausência de metástases ganglionares regionais – beneficiaram deste tratamento [109]. Adicionalmente, um pequeno grupo de doentes na *Mayo Clinic* tratados com RT primária e quimio-sensibilização isoladamente (sem resseção) obtiveram uma taxa de sobrevivência de 22% aos 5 anos. [114] Baseando-se na já conhecida eficácia paliativa da RT no CCA e no conhecimento prévio de que as tentativas falhadas de resseção de CCA são mais habitualmente devidas a recorrência loco-regional do que metástases à distância [115], uma equipa de transplante da Universidade do Nebraska conduziu uma estratégia pioneira de braquiterapia neoadjuvante de alta dose e 5-FU seguidas de TH. [116]

A *Mayo Clinic* adotou este conceito e, em 1993, desenvolveu um protocolo similar baseado na utilização de um esquema terapêutico neoadjuvante seguido de TH. Este protocolo combinava os benefícios da RT, quimio-sensibilização, TH e uma seleção apropriada de doentes com CCA hilar localizado e irressecável. [117]

O desenvolvimento desta combinação constituiu o ponto de viragem mais importante da utilização do TH no tratamento do CCA.

O protocolo da *Mayo Clinic* envolveu uma seleção cautelosa e controlada de pacientes (Tabelas 3 e 4 [118]) com CCA em estadió precoce que surgia no contexto de CEP subjacente ou categorizado como anatomicamente irressecável por um cirurgião hépato-biliar experiente. Os critérios para irressecabilidade anatómica incluíam extensão ductal segmentar bilateral, invasão da veia porta, extensão ductal segmentar unilateral com invasão vascular contralateral e atrofia unilateral com envolvimento ductal segmentar ou vascular contralateral.

Este protocolo excluía especificamente doentes com CCA-IH ou envolvimento da vesícula biliar.

<b>Tabela 3. Critérios para terapêutica neoadjuvante e TH</b>
Diagnóstico de CCA
Biópsia trans-cateter ou citologia de escovagem
CA-19.9 > 100 mg/mL e/ou massa em corte transversal em exame imagiológico com estenose suspeita de malignidade na colangiografia
Ploidia biliar na hibridização por fluorescência (FISH) com estenose suspeita de malignidade na colangiografia
Tumor irressecável acima do canal cístico
Duodeno-pancreatectomia para envolvimento microscópico da via biliar principal
CCA ressecável no contexto de CEP
Diâmetro radial do tumor $\leq 3$ cm
Ausência de metástases intra e extra-hepáticas
Candidato para TH

<b>Tabela 4. Critérios de exclusão</b>
CCA intra-hepático
Radiação ou QT prévias
Ressecção ou tentativa de ressecção biliar prévias
Infeção não controlada
Metástases intra-hepáticas
Evidência de doença extra-hepática
História de neoplasia maligna < 5 anos
Biópsia transperitoneal (incluindo percutânea e ecoendoscopia com biópsia aspirativa por agulha fina)

O protocolo da *Mayo Clinic* e o respetivo esquema terapêutico estão delineados na figura 2. A terapêutica neoadjuvante é dirigida ao tumor primário e aos gânglios linfáticos regionais. Inicialmente era administrado 1,5 Gy duas vezes por dia, por radiação externa, numa dose total de 45 Gy. Duas semanas após o término da radiação externa, seguia-se braquiterapia intraluminal por irradiação trans-cateter com irídio, na

qual eram administrados 20 Gy durante aproximadamente 20-25 horas através de um dreno biliar colocado endoscopicamente (ou, ocasionalmente, através de um dreno trans-hepático percutâneo). Durante a terapêutica radiológica, o doente era ainda medicado com 5-FU e, posteriormente, capecitabina até ao transplante. Todos os doentes deveriam ainda ser submetidos a uma laparotomia exploradora abdominal para estadiamento previamente ao transplante. [118]

Tendo constituído uma aposta pioneira e robusta nesta modalidade, o protocolo da *Mayo Clinic* serviu de base para diversas clínicas e centros de investigação expandirem a sua prática nesta temática. Deste ponto de viragem divergiram diversos estudos.

### **Protocolo da *Mayo Clinic***

Radioterapia externa (45 Gy em 30 frações, 1,5 Gy duas vezes por dia) e infusão contínua de 5-FU – administração ao longo de 3 semanas



Braquiterapia (20 Gy a 1 cm durante aproximadamente 20-25 horas) – administração durante 2 semanas após completar radioterapia externa



Capecitabina – administração até ao dia do transplante, suspender durante período peri-operatório para estadiamento



Exploração abdominal para estadiamento – à medida que se aproxima da data do transplante no caso de dador cadáver ou no dia anterior no caso de dador vivo



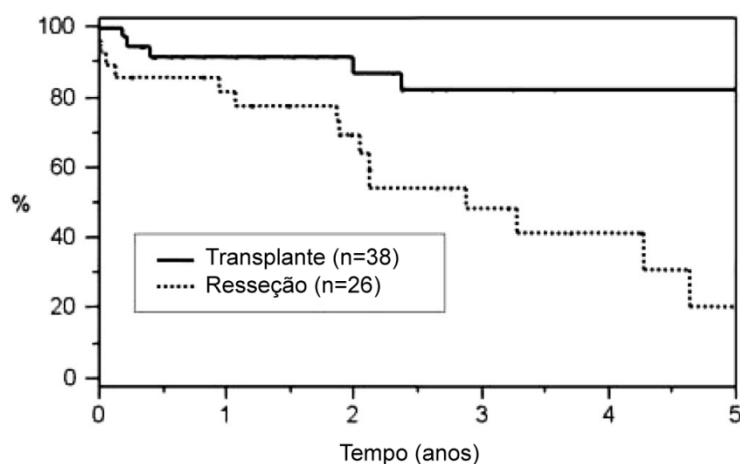
Transplante hepático

**Figura 2:** Protocolo da *Mayo Clinic*: terapêutica neoadjuvante e transplante hepático.

(Modificado de: Rosen, C.B., J.K. Heimbach, and G.J. Gores, Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*, 2010. 23(7): p. 692-7.)

Entre janeiro de 1993 e agosto de 2004, David J. Rea *et al* realizaram um estudo, com a aprovação da *Mayo Clinic Rochester Institutional Review Board*, com o objetivo de comparar a sobrevivência de doentes após terapêutica neoadjuvante seguida de TH versus ressecção. Posteriormente, a informação de todos os pacientes com CCA hilar tratados por ressecção cirúrgica ou pelo protocolo de TH da *Mayo Clinic Rochester* foi recolhida e analisada. [119] Apenas doentes previamente estadiados invasivamente e em estadio I ou II foram submetidos a TH. 71 doentes participaram no protocolo de transplante e receberam QRT neoadjuvante e, em agosto de 2004, 38 destes tinham sido

submetidos a transplante. Verificou-se que a sobrevivência dos doentes foi significativamente superior após terapêutica neoadjuvante/TH do que após ressecção cirúrgica potencialmente curativa. A sobrevivência aos 1, 3 e 5 anos, para estes 38 participantes, foi de 92, 82 e 82%, respectivamente, e está exemplificada na figura 3 (ver em baixo). Não foram denotadas diferenças entre as sobrevivências dos doentes transplantados com/sem CEP subjacente. Registou-se uma menor incidência de recorrência tumoral nos doentes transplantados relativamente aos doentes que foram submetidos a ressecção (13 *versus* 27%) e as recorrências surgiram bastante mais tarde (40 *versus* 21 meses). [119]



**Figura 3:** Taxa de sobrevivência após transplante hepático *versus* ressecção.

(Modificado de: Rea, D.J., et al., Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 2005. 242(3): p. 451-8; discussion 458-61.)

Baseando-se no mesmo protocolo, entre janeiro de 1993 e janeiro de 2006, Julie K. Heimbach *et al* acompanharam e estudaram 65 doentes com CCA hilar irresssecável submetidos a transplante hepático orto-tópico (THO) após QRT neoadjuvante. Registaram-se 4 óbitos nos primeiros 6 meses por complicações pós-operatórias. No último *follow-up*, 11 doentes (17%) desenvolveram neoplasia recidivante 7 a 64 meses após THO. O tempo médio de recorrência foi de 29 meses e foram registados 8 óbitos nesse espaço de tempo por neoplasia recorrente. As sobrevivências global e livre de doença aos 5 anos após THO foram 76 e 60%, respectivamente. A idade avançada, CA 19-9 > 100 U/mL antes do TH, colecistectomia prévia, massa na imagiologia, tumor residual no explante > 2 cm, grau tumoral, invasão perineural no explante e tempo de espera prolongado desde estadiamento até TH foram descritos como fatores preditores

de recorrência. Variáveis como a presença de CEP, drenagem biliar percutânea e gênero não mostraram associação com recorrência.[120]

C. B. Rosen *et al*, desenvolveram uma análise durante 14 anos, com o objetivo de avaliar os prognósticos a longo prazo de doentes com CCA tratados de acordo com o protocolo de TH da *Mayo Clinic* desde 1993. Dos 148 participantes no protocolo, 90 completaram terapia neoadjuvante e THO subsequente; 71 encontram-se vivos e registaram-se 19 óbitos, apenas 9 devido a CCA recorrente. A sobrevivência dos participantes após THO aos 1, 3 e 5 anos, foram de 90, 80 e 71%, respetivamente; a sobrevivência global aos 1, 3 e 5 anos foi de 82, 63 e 55%. [121] Em concordância com o estudo enunciado anteriormente [120], foi concluído que os seguintes fatores afetam adversamente o diagnóstico: idade avançada, colecistectomia prévia, CA 19-9 > 100 U/mL no momento do THO, lesão > 3 cm, tempo de espera prolongado; fígados explantados com neoplasia residual > 2 cm, elevado grau tumoral e/ou invasão perineural também foram associados a um maior risco de recorrência. [121]

T. T. Sio *et al*, uma vez mais através da *Mayo Clinic*, analisaram 215 doentes com CCA peri-hilar irressecável que iniciaram protocolo de tratamento (incluindo todas as indicações QRT pré-THO) com intenção curativa, em 1993. Registaram-se 63 (29%) exclusões ao estudo por progressão da doença, óbito ou outros fatores que impediram os doentes de fazer parte do grupo a ser submetido a THO. No entanto, no contexto de uma população altamente selecionada e, inicialmente, potencialmente adequada para THO, o CCA foi uniformemente fatal para pacientes que foram incapazes de completar o tratamento. O motivo mais comum para exclusão de participantes foi o registo de achados adversos na laparotomia de estadiamento [122], levando tudo isto a concluir que um alargamento de critérios e uma inclusão mais abrangente de doentes poderia ser eventualmente benéfico.

## **Experiência nos EUA – além da *Mayo Clinic***

Utilizando uma base de dados adquirida prospetivamente, Johnny C. Hong *et al* realizaram uma análise retrospectiva de todos os pacientes avaliados por CCA-IH e CCA hilar, no *Pfleger Liver Institute*, na Universidade da Califórnia em Los Angeles, de fevereiro de 1985 a junho de 2009. O objetivo do estudo passava por comparar a diferença do impacto no tratamento do CCA-IH e do CCA hilar localmente avançados por TH e ressecção cirúrgica radical. Os doentes foram submetidos a laparotomia exploradora de estadiamento, bem como a uma combinação de QRT neoadjuvante e/ou

adjuvante utilizando um regime baseado em 5-FU/capecitabina em combinação com oxaliplatina/gemcitabina. Dos 132 doentes avaliados, os tumores revelaram-se localmente avançados em 35 dos 37 (95%) com CCA-IH e em 16 dos 20 (80%) com CCA hilar, tendo sido excluídos 75 por apresentarem doença metastática na apresentação. No grupo submetido a THO, as terapêuticas neoadjuvante e adjuvante resultaram numa maior sobrevivência comparativamente com os que não receberam qualquer terapêutica ou apenas terapêutica adjuvante (47 versus 20 versus 33%, respetivamente). Neste estudo, concluiu-se que o THO em combinação com terapêutica neoadjuvante e adjuvante se revelou superior a resseção cirúrgica radical com terapêutica adjuvante em doentes com CCA-IH e CCA hilar localmente avançado. [123]

Apesar de tudo isto, os excelentes resultados apresentados pela *Mayo Clinic* não foram replicados por outros centros, muito provavelmente, como já referido, pela criteriosa e rigorosa seleção de doentes em favor daqueles com doença biologicamente favorável. Por exemplo, apenas 58% dos doentes apresentavam neoplasia histologicamente comprovada nos fígados explantados. [120] Estudos na *Mayo Clinic* demonstraram que um tumor residual > 2 cm no fígado explantado e elevado grau tumoral se associavam a maior recorrência [120, 121], tendo proposto também que um tumor de dimensões > 3 cm em imagiologia seria critério de exclusão para THO [120]. Estes critérios restritos privam doentes com neoplasia localmente avançada de uma possibilidade de tratamento curativo apesar da ausência de doença metastática, constituindo uma das maiores limitações do protocolo da *Mayo Clinic*.

No que diz respeito à disponibilidade de órgãos, o papel do THO para CCA-IH e CCA hilar localmente avançado era controverso pela falta de órgãos disponíveis, recorrência frequente e risco que a imunossupressão acelerasse a progressão de um tumor não identificado. [123] Enquanto que sob o antigo regime de alocação de órgãos do *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) os pacientes com CCA-IH e CCA hilar com doença localmente agressiva raramente obtinham pontuação suficiente para receber um órgão, os excelentes resultados da combinação QRT neoadjuvante e THO para CCA peri-hilar irressecável levaram a *United Network of Organ Sharing* (UNOS) a oferecer um modelo padronizado de exceção MELD para esta doença. [124]

Encorajados pelos resultados dos protocolos primeiro pela Universidade do Nebraska [116] e mais tarde pela *Mayo Clinic* [117, 125], em junho de 2009, a UNOS/*Organ Procurement and Transplantation Network* (UNOS/OPTN) aprovou a alocação de um *score* MELD padronizado excecional para pacientes com CCA peri-hilar que completaram um protocolo de terapêutica neoadjuvante aprovado [126].



Excluídos da exceção MELD estão os doentes com metástases (gânglios linfáticos, intra ou extra-hepáticos) ou massas com > 3 cm de diâmetro radial).

Sarwa Darwish Murad *et al* analisaram e colecionaram dados de 12 grandes centros de transplante nos EUA que seguiram os critérios de inclusão, segundo a exceção de MELD, de tratar 3 ou mais doentes com CCA peri-hilar utilizando terapêutica neoadjuvante seguida de TH, de 1993 a 2010, num total de 287 participantes. Os participantes completaram a terapêutica com radiação externa (99%), braquiterapia (75%), terapêutica radio-sensibilizadora (98%) e/ou QT de manutenção (65%). No total, 71 doentes (25%) abandonaram o esquema passados, em média, 4,6 meses. A sobrevivência livre de recorrência aos 2, 5 e 10 anos foi de 78, 65 e 59%, respetivamente, não tendo sido verificadas diferenças significativas ao nível dos pacientes submetidos a TH por dador vivo ou cadáver [124].

No que diz respeito à abordagem de doentes cirróticos com neoplasias exibindo diferenciação dos canais biliares intra-hepáticos, o papel do TH permanece controverso. Marcelo E. Facciuto *et al* conduziram um estudo com o objetivo de caracterizar o espectro destes tumores e analisar os prognósticos pós-TH. Todos os pacientes do *Recanati Miller Transplantation Institute, The Mount Sinai Medical Centre*, Nova Iorque, enquadrados nesta categoria e submetidos a TH entre abril de 1993 e setembro de 2013, foram identificados numa base de dados e avaliados retrospectivamente. 32 pacientes foram analisados, 75% dos quais eram homens com uma idade média de 60 anos. 7 pacientes tinham nódulos demonstrando CCA-IH, 9 tinham nódulos de CCA-IH ocorrendo concomitantemente com carcinoma hepatocelular (CHC) e 16 tinham nódulos mistos (CHC-CCA). O número e tamanho médio dos tumores foram de 1 e 2,5 cm, respetivamente. A sobrevivência global pós-TH aos 1 e 5 anos foi de 71 e 57%, respetivamente. [127]

## **Experiência na Europa**

Em Espanha, 59 doentes submetidos a THO para tratamento de CCA (36 hilares e 23 periféricos) por um período superior a 13 anos demonstraram uma taxa de sobrevivência aos 1, 3 e 5 anos de 82, 53 e 30% para o CCA hilar e de 77, 65 e 42% para o CCA periférico, respetivamente. A maior causa de morte, em ambos os tipos de CCA, foi a recorrência tumoral (presente em 53 e 35% dos doentes, respetivamente). Apesar de este estudo vir quebrar um pouco a tendência dos melhores resultados para o CCA hilar, o seu objetivo primordial era testar a eficácia do THO comparativamente

com as terapêuticas paliativas, tendo-se comprovado uma eficácia inegavelmente superior do THO nos dois tipos de CCA. [112]

As vantagens do transplante hepático com dador vivo (THDV) são a existência de um enxerto individualmente disponível e um tempo de espera para transplante consideravelmente mais reduzido. Como consequência, muitos centros alargaram os seus critérios de seleção pré-transplante, especialmente para potenciais recetores com CHC. Em contraste, registos de THDV para CCA são restritos apenas para casos mais específicos.

Sven Jonas *et al*, na Alemanha, analisaram as suas experiências com 7 doentes com CCA (tumores de Klatskin,  $n < 5$ ; CCA-IH,  $n < 2$ ). Não ocorreu recorrência em nenhum dos pacientes com tumor de Klatskin durante o *follow-up* de 7 a 36 meses pós-transplante. Durante uma média de *follow-up* de 20 meses (intervalo de 2-46 meses), todos os pacientes estavam vivos exceto um que morreu por falência multiorgânica pós-operatória. Os 4 doentes com tumor de Klatskin estavam vivos e sem recorrência; ambos os doentes com CCA-IH estavam vivos mas com metástases ósseas e peritoneais. Depreende-se que o THDV poderá ser benéfico em doentes com tumor de Klatskin, enquanto que uma abordagem mais cautelosa deverá ser equacionada quando considerando um doente com CCA-IH. [128]

Intolerância imunológica específica do dador foi registada em casos isolados de transplante renal associado a transplante de medula óssea [129, 130]. Servindo-se desta informação, na Suíça, Zakiyah Kadry *et al* tentaram mimetizar os referidos efeitos e realizaram um transplante da metade direita do fígado de um dador vivo para tratamento de um doente com CCA hilar após transplante de medula óssea (MO) desse mesmo dador. Foi implementado um protocolo QRT neoadjuvante e, pela presença de quimerismo total, não foi necessária qualquer imunossupressão nos 22 meses pós-transplante. A função do enxerto hepático permaneceu excelente e a ressonância magnética após 1,5 anos da intervenção não mostrou qualquer recorrência tumoral, assim como a biópsia de controlo hepático ao 1.º ano não demonstrou também qualquer rejeição. À parte dos já descritos benefícios do THDV, a QRT neoadjuvante e a remoção de toda a imunossupressão após o transplante constituiu toda a estrutura base desta abordagem, sendo possível depreender que conferirá algum nível de vantagem imunológica. [131]

Numa conferência sobre CCA, organizada pela European-African Hepato-Pacreato-Biliary Association (E-AHPBA), foi enunciado que “o TH tem pouca eficácia no tratamento do CCA-IH e no CCA perihilar. Só com a introdução da terapêutica

neoadjuvante seguida de TH é que poderá ser efetivo em casos altamente selecionados de CCA peri-hilar”. [121]

A maioria dos relatos de TH para CCA-IH demonstraram uma alta taxa recorrência tumoral e uma baixa sobrevivência a longo prazo [111, 112]. De facto, os dados disponíveis relativamente ao papel do transplante para CCA-IH são heterogêneos, carecem de protocolos uniformes, diferem nos critérios de seleção e, mais ainda, na terapêutica neoadjuvante e adjuvante [123, 132]. Neste tipo de CCA são reportados valores tão baixos quanto uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de apenas de 30%. [133]

No grupo das variantes raras de CCA-IH, o hepatocolangiocarcinoma intra-hepático (CHC-CCA-IH, tipo misto) também foi associado a mau prognóstico. Apesar das características de CHC presentes nesta neoplasia maligna, os resultados do TH para tumores mistos foram muito inferiores aos atingidos para o CHC isoladamente, com uma sobrevivência aos 5 anos a rondar os 16-50% e uma taxa de recorrência aos 5 anos de 55-65% [134, 135].

TH para tratamento do CCA-IH convencional não está recomendado devido à alta taxa de recorrência tumoral e carência de benefício comprovado. Ao mesmo tempo, o TH para tratamento das formas mistas (HCC-CCA-IH ou CCA-IH) também não é justificado a não ser sob um qualquer protocolo de investigação. [136]

## **Experiência no Oriente**

Na China, uma análise retrospectiva analisou 11 doentes com CCA-IH que foram submetidos a THO entre outubro de 2003 e novembro de 2008. A sobrevivência média após THO foi de cerca de 9 meses (2,5 – 53 meses) sem ocorrência de qualquer óbito hospitalar. A sobrevivência global aos 1 e 4 anos e a sobrevivência livre de doença foi de 51,9, 51,9 e 50,5 e 50,5%, respetivamente. Adicionalmente, a taxa de recorrência pós-transplante foi de 45,5%. [137]

Informação e estudos científicos relativos a esta modalidade terapêutica nesta parte do mundo são ainda bastante escassos.

## Realidade atual

Schwartz *et al* apresentaram uma análise detalhada da literatura relacionada com THO para CCA hilar, enfatizando a aplicação com sucesso da QRT neoadjuvante seguida de THO para pacientes selecionados em estadio precoce.

O protocolo da *Mayo Clinic* representa um avanço significativo no tratamento do CCA, neoplasia que é considerada por muitos como uma enfermidade uniformemente fatal, pelo que se deve investir numa investigação adicional e mais exaustiva. Entretanto, enquanto se equaciona a possibilidade de um alargamento dos critérios e indicações para THO num contexto de carência de disponibilidade órgãos, é de extrema importância não ser descartada a eventual possibilidade de utilização corrente de uma nova modalidade terapêutica curativa para uma doença considerada previamente como incurável.

De facto, neste momento, a questão não é mais se é plausível a escolha desta modalidade para doentes com doença irresssecável sem nenhuma outra opção terapêutica (claramente que sim), mas antes quem deve ser transplantado e como. A evidência atual apoia a aposta numa terapêutica neoadjuvante seguida de THO para lesões hilares confinadas ao fígado, como determinado pela intervenção de estadiamento conjuntamente com os exames imagiológicos. Uma vez metastizado, um tratamento local como QRT seguido de THO estará destinado a falhar, demonstrando a necessidade crescente de investigação e desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas para tratamento de tumores em fase avançada.[138]

A questão de como transplantar estes pacientes é de enorme importância dada a carência de dadores de órgãos assim como a elevada necessidade de recursos necessários para fornecer o apoio apropriado ao protocolo (profissionais experientes em Oncologia Médica, Hepatologia, Cirurgia ou Radiologia de Intervenção). O THDV é uma opção plausível apesar de a lesão rádica dos vasos hilares e a localização dos tumores se apresentarem como desafios dado o baixo reportório de dadores vivos de enxertos alogénicos. Adicionalmente, apenas um número limitado de dadores vivos são considerados como adequados, pelo que muitos doentes são deixados sem esta opção. [117, 139]

## Critérios e abordagem atuais

Doentes com 3 a 7 critérios de irressecabilidade (Tabela 5) são candidatos a QRT neoadjuvante seguida de TH, se neoplasia ainda em estadio precoce (AJCC estadio I ou II) sem qualquer atingimento ganglionar (N0). [118, 140] A presença de metástases à distância ou qualquer metástase ganglionar impede a submissão a TH. Os critérios de inclusão ou exclusão estão formatados para selecionar pacientes com:

1. Doença irressecável;
2. Menor propensão a desenvolver doença metastática;
3. Maior expectativa de resposta a QRT neoadjuvante;
4. Maior probabilidade de sobrevivência após TH. [118]

Os critérios de exclusão para QRT neoadjuvante e posterior TH poderão ser consultados na tabela 6 (ver abaixo). Todas estas indicações dizem respeito apenas ao tratamento do CCA hilar. [118, 141, 142]

**Tabela 5. Critérios de irressecabilidade propostos**

- Metástases à distância
- Envolvimento para além do ligamento hépato-duodenal (envolvimento N2)
- Extensão biliar bilateral até às radículas biliares secundárias (ou segmentares)
- Invasão ou oclusão do tronco da veia porta (ou artéria hepática comum) proximal à sua bifurcação
- Envolvimento unilateral das radículas biliares secundárias (ou segmentares) com invasão vascular contralateral
- Atrofia lobar com envolvimento das radículas biliares secundárias (ou segmentares) contralaterais
- Atrofia lobar com envolvimento contralateral da veia porta ou artéria hepática
- CEP

**Tabela 6. Critérios de exclusão para TH**

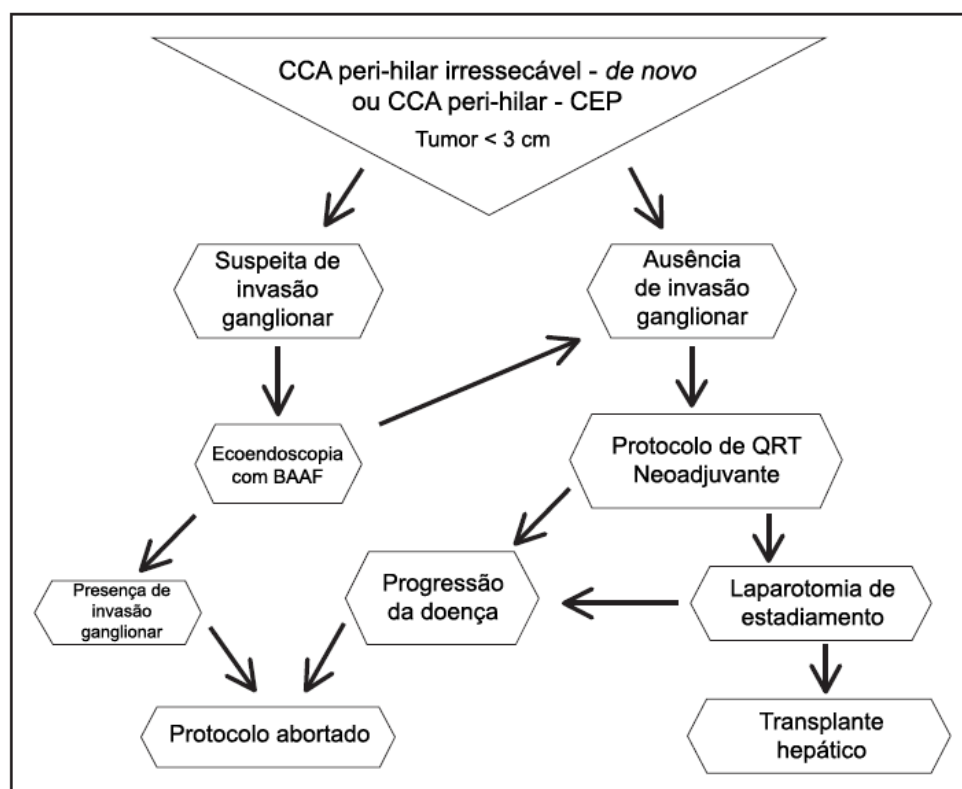
- Ausência de condições médicas impeditivas de TH
- Infecção ativa ou não controlada
- Colangiocarcinoma intra-hepático, da vesícula biliar ou distal (abaixo do nível do canal cístico)
- Massa tumoral > 3 cm
- Metástases ganglionares ou à distância
- Tentativa prévia de ressecção ou biópsia/citologia tumoral trans-peritoneal (incluindo BAAF por ecoendoscopia) – (BAAF por ecoendoscopia de gânglios regionais suspeitos deve ser realizada para exclusão de invasão ganglionar)
- Terapêutica prévia com RT ou QT que impeça dose plena de terapêutica neoadjuvante
- História prévia < 5 anos de neoplasia maligna

Para uma correta abordagem quimio-radioterapêutica inicial, é importante que o tamanho tumoral não exceda os 3 cm de diâmetro. [141]

Após evidência imagiológica de ausência de metástases à distância, são recolhidas amostras de gânglios linfáticos suspeitos por ecoendoscopia com BAAF. Neste passo, apenas doentes com ausência de invasão ganglionar ingressam na QRT neoadjuvante que inclui radiação externa (4000-4500 cGy), 5-FU/gemcitabina e braquiterapia. Segue-se tratamento com capecitabina oral, que é mantido até ao dia do TH. Subsequentemente à QRT é realizada uma laparotomia de estadiamento para excluir doença disseminada. [126]

Como é possível constatar, todos estes procedimentos são muito similares ao já tão falado e exaustivamente descrito protocolo da *Mayo Clinic* [118]. O doente é posteriormente listado para TH baseado no *score* MELD (incluindo os pontos de exceção para esta modalidade) [126] ou, quando disponível, é realizado um THDV habitualmente 2 dias após laparotomia de estadiamento. (Fig. 4)

Aquando do transplante, deve ser evitada a ressecção do hilo hepático e o canal biliar é seccionado ao nível do pâncreas. Se as margens se revelarem positivas, justifica-se uma duodeno-pancreatectomia com o objetivo de atingir uma ressecção R0. [136]



**Figura 4:** Protocolo de elegibilidade para terapêutica neoadjuvante e transplante hepático no tratamento do colangiocarcinoma.

(Modificado de: DeOliveira, M.L., Liver transplantation for cholangiocarcinoma: current best practice. Curr Opin Organ Transplant, 2014. 19(3): p. 245-52.)

O *MELD Exception Study Group* conclui ainda que dados disponíveis justificam prioridade para doentes em protocolos clínicos desde que cumpram os seguintes critérios:

- Submissão de protocolos formais à *UNOS Liver and Intestinal Committee*;
- Critérios de diagnóstico para colangiocarcinoma considerado irresssecável ou em contexto de doença hepática subjacente (por exemplo, CEP);
- Massa tumoral < 3 cm em exames imagiológicos;
- Ausência de metastização intra e extra-hepática em exames imagiológicos;
- Confirmação, por laparotomia de estadiamento, da ausência de envolvimento ganglionar hepático regional e da cavidade peritoneal após QRT neoadjuvante e antes do TH;
- Evicção de biópsia ou aspiração trans-peritoneal do tumor primário;

O grupo concluiu ainda que não há qualquer justificação para garantir a priorização de doentes com displasia biliar para evitar progressão para CCA. [143]

## Conclusão

O colangiocarcinoma é uma enfermidade cujo tratamento, ao longo dos últimos anos, tem ganho curiosidade crescente por parte dos investigadores. Apesar de inicialmente considerado incurável, estudos ao longo do tempo e em várias partes do mundo demonstraram que uma aposta forte na investigação do tratamento desta patologia poderá eventualmente levar a resultados muito benéficos e evolutivamente produtivos.

Sob certas condições, o transplante hepático é já uma realidade aceite e comprovada para tratamento do colangiocarcinoma hilar após terapêutica neoadjuvante. A sua adoção por diversos centros e prática sistemática crescente, aliadas aos excelentes resultados, são não apenas uma constatação viva da eficácia desta opção terapêutica como também uma enorme mais-valia para doentes com esta patologia.

Apesar dos avanços consideráveis no colangiocarcinoma hilar, no colangiocarcinoma intra-hepático esta modalidade terapêutica carece ainda de comprovação científica e mais estudos deverão ser direcionados no sentido de investigar se esta opção terapêutica poderá eventualmente ser ou não praticável.



## Referências Bibliográficas

1. Carriaga, M.T. and D.E. Henson, *Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas*. Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 171-90.
2. Welzel, T.M., et al., *Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(12): p. 873-5.
3. Bismuth, H., R. Nakache, and T. Diamond, *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1992. **215**(1): p. 31-8.
4. Blechacz, B.R. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. Clin Liver Dis, 2008. **12**(1): p. 131-50, ix.
5. Khan, S.A., et al., *Cholangiocarcinoma and its management*. Gut, 2007. **56**(12): p. 1755-6.
6. Hirohashi, K., et al., *Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(44): p. 326-9.
7. Olnes, M.J. and R. Erlich, *A review and update on cholangiocarcinoma*. Oncology, 2004. **66**(3): p. 167-79.
8. Parker, S.L., et al., *Cancer statistics, 1996*. CA Cancer J Clin, 1996. **46**(1): p. 5-27.
9. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
10. Bragazzi, M.C., et al., *Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors*. Translational Gastrointestinal Cancer, 2011. **1**(1): p. 21-32.
11. Burke, E.C., et al., *Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 385-94.
12. Patel, T., *Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies*. BMC Cancer, 2002. **2**: p. 10.
13. Patel, T., *Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1353-7.
14. Burak, K., et al., *Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(3): p. 523-6.

15. Angulo, P. and K.D. Lindor, *Primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 1999. **30**(1): p. 325-32.
16. Lazaridis, K.N. and G.J. Gores, *Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2006. **26**(1): p. 42-51.
17. Pitt, H.A., et al., *Malignancies of the biliary tree*. Curr Probl Surg, 1995. **32**(1): p. 1-90.
18. Broome, U., et al., *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis*. Gut, 1996. **38**(4): p. 610-5.
19. Bergquist, A., et al., *Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis*. J Hepatol, 2002. **36**(3): p. 321-7.
20. Boberg, K.M., et al., *Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation*. Scand J Gastroenterol, 2002. **37**(10): p. 1205-11.
21. Charatchoenwittaya, P., et al., *Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 2008. **48**(4): p. 1106-17.
22. Hewitt, P.M., et al., *Choledochal cysts in adults*. Br J Surg, 1995. **82**(3): p. 382-5.
23. Lipsett, P.A., et al., *Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation*. Ann Surg, 1994. **220**(5): p. 644-52.
24. Donato, F., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(10): p. 959-64.
25. Yamamoto, S., et al., *Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Cancer Sci, 2004. **95**(7): p. 592-5.
26. Lu, H., et al., *Detection of hepatitis C virus RNA sequences in cholangiocarcinomas in Chinese and American patients*. Chin Med J (Engl), 2000. **113**(12): p. 1138-41.
27. Kobayashi, M., et al., *Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis*. Cancer, 2000. **88**(11): p. 2471-7.
28. Ahrens, W., et al., *Risk factors for extrahepatic biliary tract carcinoma in men: medical conditions and lifestyle: results from a European multicentre case-control study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(8): p. 623-30.

29. Perumal, V., et al., *Hepatitis C and hepatitis B nucleic acids are present in intrahepatic cholangiocarcinomas from the United States*. Hum Pathol, 2006. **37**(9): p. 1211-6.
30. Welzel, T.M., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1221-8.
31. Alvaro, D., et al., *Cholangiocarcinoma: A position paper by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), the Italian Association of Hospital Gastroenterology (AIGO), the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Association of Oncological Radiotherapy (AIRO)*. Dig Liver Dis, 2010. **42**(12): p. 831-8.
32. Andoh, H., et al., *Cholangiocarcinoma coincident with schistosomiasis japonica*. J Gastroenterol, 2004. **39**(1): p. 64-8.
33. Kim, H.G., et al., *Prevalence of clonorchiasis in patients with gastrointestinal disease: a Korean nationwide multicenter survey*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(1): p. 86-94.
34. Poomphakwaen, K., et al., *Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand: a nested case-control study*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(2): p. 251-8.
35. Shin, H.R., et al., *Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea*. Int J Epidemiol, 1996. **25**(5): p. 933-40.
36. Kubo, S., et al., *Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma*. World J Surg, 1995. **19**(4): p. 637-41.
37. Lesurtel, M., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatolithiasis: an unusual association in Western countries*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(9): p. 1025-7.
38. Su, C.H., et al., *Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 1997. **84**(7): p. 969-73.
39. Chapman, R.W., *Risk factors for biliary tract carcinogenesis*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 308-11.
40. Scott, J., et al., *Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature*. Am J Gastroenterol, 1980. **73**(2): p. 113-9.

41. Gores, G.J., *Cholangiocarcinoma: current concepts and insights*. Hepatology, 2003. **37**(5): p. 961-9.
42. Malhi, H. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease*. J Hepatol, 2006. **45**(6): p. 856-67.
43. Berthiaume, E.P. and J. Wands, *The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 127-37.
44. Okuda, K., Y. Nakanuma, and M. Miyazaki, *Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 2: molecular pathology and treatment*. J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17**(10): p. 1056-63.
45. Moss, S.F. and M.J. Blaser, *Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer*. Nat Clin Pract Oncol, 2005. **2**(2): p. 90-7; quiz 1 p following 113.
46. Okada, K., et al., *Interleukin-6 functions as an autocrine growth factor in a cholangiocarcinoma cell line*. J Gastroenterol Hepatol, 1994. **9**(5): p. 462-7.
47. Park, J., et al., *Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line*. Hepatology, 1999. **30**(5): p. 1128-33.
48. Sugawara, H., et al., *Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma*. Histopathology, 1998. **33**(2): p. 145-53.
49. Isomoto, H., et al., *Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells*. Hepatology, 2005. **42**(6): p. 1329-38.
50. Isomoto, H., et al., *Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing*. Gastroenterology, 2007. **132**(1): p. 384-96.
51. Kobayashi, S., et al., *Interleukin-6 contributes to Mcl-1 up-regulation and TRAIL resistance via an Akt-signaling pathway in cholangiocarcinoma cells*. Gastroenterology, 2005. **128**(7): p. 2054-65.
52. Werneburg, N.W., et al., *Bile acids activate EGF receptor via a TGF-alpha-dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003. **285**(1): p. G31-6.
53. Yoon, J.H., et al., *Bile acids inhibit Mcl-1 protein turnover via an epidermal growth factor receptor/Raf-1-dependent mechanism*. Cancer Res, 2002. **62**(22): p. 6500-5.

54. Yamagiwa, Y., F. Meng, and T. Patel, *Interleukin-6 decreases senescence and increases telomerase activity in malignant human cholangiocytes*. Life Sci, 2006. **78**(21): p. 2494-502.
55. Jaiswal, M., et al., *Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism*. Cancer Res, 2000. **60**(1): p. 184-90.
56. Torok, N.J., et al., *Nitric oxide inhibits apoptosis downstream of cytochrome C release by nitrosylating caspase 9*. Cancer Res, 2002. **62**(6): p. 1648-53.
57. Malhi, H. and G.J. Gores, *Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(9): p. 1287-96.
58. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document*. Gut, 2002. **51 Suppl 6**: p. Vi1-9.
59. de Groen, P.C., et al., *Biliary tract cancers*. N Engl J Med, 1999. **341**(18): p. 1368-78.
60. Gores, G.J., *Early detection and treatment of cholangiocarcinoma*. Liver Transpl, 2000. **6**(6 Suppl 2): p. S30-4.
61. Chen, C.Y., et al., *The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(45): p. 616-20.
62. Hann, L.E., et al., *Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings*. AJR Am J Roentgenol, 1997. **168**(4): p. 985-9.
63. Robledo, R., A. Muro, and M.L. Prieto, *Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumors*. Radiology, 1996. **198**(3): p. 869-73.
64. Foley, W.D. and F.A. Quiroz, *The role of sonography in imaging of the biliary tract*. Ultrasound Q, 2007. **23**(2): p. 123-35.
65. Slattery, J.M. and D.V. Sahani, *What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma?* Oncologist, 2006. **11**(8): p. 913-22.
66. Braga, H.J., K. Imam, and D.A. Bluemke, *MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: use of ferumoxides for lesion localization and extension*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(1): p. 111-4.
67. Raman, S.S., et al., *Hepatic MR imaging using ferumoxides: prospective evaluation with surgical and intraoperative sonographic confirmation in 25 cases*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(4): p. 807-12.

68. Fritscher-Ravens, A., et al., *EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(1): p. 45-51.
69. Aljiffry, M., et al., *Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(1): p. 134-47.
70. Ortner, M.E., et al., *Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study*. Gastroenterology, 2003. **125**(5): p. 1355-63.
71. Ebata, T., et al., *Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma*. Br J Surg, 2002. **89**(10): p. 1260-7.
72. Sakamoto, E., et al., *The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases*. Ann Surg, 1998. **227**(3): p. 405-11.
73. Yamaguchi, K., et al., *Carcinoma of the extrahepatic bile duct: mode of spread and its prognostic implications*. Hepatogastroenterology, 1997. **44**(17): p. 1256-61.
74. Nathan, H., et al., *A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(1): p. 14-22.
75. Anderson, C.D., et al., *Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma*. Oncologist, 2004. **9**(1): p. 43-57.
76. Jarnagin, W.R., et al., *Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2001. **234**(4): p. 507-17; discussion 517-9.
77. Matsuo, K., et al., *The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients*. J Am Coll Surg, 2012. **215**(3): p. 343-55.
78. Kondo, S., et al., *Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. **15**(1): p. 41-54.
79. Igami, T., et al., *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 449-54.
80. Rocha, F.G., et al., *Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 490-6.

81. Young, A.L., et al., *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in a new era: comparison among leading Eastern and Western centers, Leeds*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 497-504.
82. Nagino, M., et al., *Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up*. Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 364-72.
83. Abdalla, E.K., et al., *Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization*. Arch Surg, 2002. **137**(6): p. 675-80; discussion 680-1.
84. Hemming, A.W., et al., *Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy*. Ann Surg, 2003. **237**(5): p. 686-91; discussion 691-3.
85. Baisden, J.M., et al., *Multimodality Treatment With Helical Tomotherapy Intensity Modulated Radiotherapy, Capecitabine, and Photodynamic Therapy is Feasible and Well Tolerated in Patients With Hilar Cholangiocarcinoma*. Gastrointest Cancer Res, 2008. **2**(5): p. 219-24.
86. Kiesslich, T., et al., *Photodynamic therapy for non-resectable perihilar cholangiocarcinoma*. Photochem Photobiol Sci, 2009. **8**(1): p. 23-30.
87. Zoepf, T., *Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2008. **10**(3): p. 161-3.
88. Grove, M.K., et al., *Role of radiation after operative palliation in cancer of the proximal bile ducts*. Am J Surg, 1991. **161**(4): p. 454-8.
89. Falkson, G., J.M. MacIntyre, and C.G. Moertel, *Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer*. Cancer, 1984. **54**(6): p. 965-9.
90. Dragovich, T., et al., *Erlotinib plus gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer and other solid tumors: phase IB trial*. Cancer Chemother Pharmacol, 2007. **60**(2): p. 295-303.
91. Lee, M.A., et al., *Epirubicin, cisplatin, and protracted infusion of 5-FU (ECF) in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**(6): p. 346-50.
92. Nehls, O., et al., *Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial*. Br J Cancer, 2008. **98**(2): p. 309-15.

93. Paule, B., et al., *Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas*. *Oncology*, 2007. **72**(1-2): p. 105-10.
94. Yamashita, Y., et al., *Gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(1b): p. 771-5.
95. Yonemoto, N., et al., *A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer*. *Jpn J Clin Oncol*, 2007. **37**(11): p. 843-51.
96. Anderson, C. and R. Kim, *Adjuvant therapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a review of the literature and future directions*. *Cancer Treat Rev*, 2009. **35**(4): p. 322-7.
97. Takada, T., et al., *Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma*. *Cancer*, 2002. **95**(8): p. 1685-95.
98. Hughes, M.A., et al., *Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **68**(1): p. 178-82.
99. Meyer, C.G., I. Penn, and L. James, *Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients*. *Transplantation*, 2000. **69**(8): p. 1633-7.
100. Launois, B., et al., *Carcinoma of the hepatic hilus. Surgical management and the case for resection*. *Ann Surg*, 1979. **190**(2): p. 151-7.
101. Goldstein, R.M., et al., *Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma?* *Am J Surg*, 1993. **166**(6): p. 768-71; discussion 771-2.
102. Jeyarajah, D.R. and G.B. Klintmalm, *Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma?* *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1998. **5**(1): p. 48-51.
103. Pichlmayr, R., et al., *Radical resection and liver grafting as the two main components of surgical strategy in the treatment of proximal bile duct cancer*. *World J Surg*, 1988. **12**(1): p. 68-77.
104. Adam, R., et al., *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR)*. *J Hepatol*, 2012. **57**(3): p. 675-88.



105. Iwatsuki, S., et al., *Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation*. J Am Coll Surg, 1998. **187**(4): p. 358-64.
106. Alessiani, M., et al., *Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation*. J Am Coll Surg, 1995. **180**(1): p. 1-9.
107. Starzl, T.E., et al., *Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver*. Surg Gynecol Obstet, 1986. **162**(2): p. 145-8.
108. Penn, I., *Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver*. Surgery, 1991. **110**(4): p. 726-34; discussion 734-5.
109. Shimoda, M., et al., *Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature*. Liver Transpl, 2001. **7**(12): p. 1023-33.
110. Brandsaeter, B., et al., *Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy*. J Hepatol, 2004. **40**(5): p. 815-22.
111. Ghali, P., et al., *Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience*. Liver Transpl, 2005. **11**(11): p. 1412-6.
112. Robles, R., et al., *Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2004. **239**(2): p. 265-71.
113. Seehofer, D., et al., *Extended bile duct resection and [corrected] liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: long-term results*. Liver Transpl, 2009. **15**(11): p. 1499-507.
114. Foo, M.L., et al., *External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(4): p. 929-35.
115. Jarnagin, W.R., et al., *Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies*. Cancer, 2003. **98**(8): p. 1689-700.
116. Sudan, D., et al., *Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma*. Am J Transplant, 2002. **2**(8): p. 774-9.
117. De Vreede, I., et al., *Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma*. Liver Transpl, 2000. **6**(3): p. 309-16.

118. Rosen, C.B., J.K. Heimbach, and G.J. Gores, *Liver transplantation for cholangiocarcinoma*. Transpl Int, 2010. **23**(7): p. 692-7.
119. Rea, D.J., et al., *Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2005. **242**(3): p. 451-8; discussion 458-61.
120. Heimbach, J.K., et al., *Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma*. Transplantation, 2006. **82**(12): p. 1703-7.
121. Rosen, C.B., J.K. Heimbach, and G.J. Gores, *Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation*. HPB (Oxford), 2008. **10**(3): p. 186-9.
122. Sio, T.T., et al., *Outcome of Transplant-fallout Patients With Unresectable Cholangiocarcinoma*. Am J Clin Oncol, 2016. **39**(3): p. 271-5.
123. Hong, J.C., et al., *Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center*. Arch Surg, 2011. **146**(6): p. 683-9.
124. Darwish Murad, S., et al., *Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers*. Gastroenterology, 2012. **143**(1): p. 88-98.e3; quiz e14.
125. Heimbach, J.K., et al., *Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 201-7.
126. Gores, G.J., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cholangiocarcinoma or biliary dysplasia*. Liver Transpl, 2006. **12**(12 Suppl 3): p. S95-7.
127. Facciuto, M.E., et al., *Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation*. Transplantation, 2015. **99**(1): p. 151-7.
128. Jonas, S., et al., *Extended indications in living-donor liver transplantation: bile duct cancer*. Transplantation, 2005. **80**(1 Suppl): p. S101-4.
129. Helg, C., et al., *Renal transplantation without immunosuppression in a host with tolerance induced by allogeneic bone marrow transplantation*. Transplantation, 1994. **58**(12): p. 1420-2.
130. Sayegh, M.H., et al., *Immunologic tolerance to renal allografts after bone marrow transplants from the same donors*. Ann Intern Med, 1991. **114**(11): p. 954-5.

131. Kadry, Z., et al., *Living donor liver transplantation and tolerance: a potential strategy in cholangiocarcinoma*. Transplantation, 2003. **76**(6): p. 1003-6.
132. Friman, S., et al., *Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results*. Scand J Gastroenterol, 2011. **46**(3): p. 370-5.
133. Sotiropoulos, G.C., et al., *Liver transplantation as a primary indication for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 3194-5.
134. Sapisochin, G., et al., *Intrahepatic Cholangiocarcinoma Or Mixed Hepatocellular-cholangiocarcinoma In Patients Undergoing Liver Transplantation. A Spanish Matched Cohort Multicenter Study*. Transplant International, 2013. **26**: p. 4.
135. Sapisochin, G., et al., *"Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients?* Am J Transplant, 2014. **14**(3): p. 660-7.
136. DeOliveira, M.L., *Liver transplantation for cholangiocarcinoma: current best practice*. Curr Opin Organ Transplant, 2014. **19**(3): p. 245-52.
137. Fu, B.S., et al., *The role of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience*. Eur Surg Res, 2011. **47**(4): p. 218-21.
138. Schwartz, J.J., et al., *Liver transplantation for cholangiocarcinoma*. Transplantation, 2009. **88**(3): p. 295-8.
139. Ito, F., et al., *Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence*. Ann Surg, 2008. **248**(2): p. 273-9.
140. Gores, G.J., et al., *Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma*. Dig Dis, 2013. **31**(1): p. 126-9.
141. Heimbach, J.K., et al., *Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination*. HPB (Oxford), 2011. **13**(5): p. 356-60.
142. Rea, D.J., et al., *Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom?* Surg Oncol Clin N Am, 2009. **18**(2): p. 325-37, ix.
143. Rosen, C.B., J.K. Heimbach, and G.J. Gores, *Current status of liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma*. Curr Opin Organ Transplant, 2007. **12**(3): p. 215-219.